

ПАТОГЕНЕЗА НА ЕПЩАЙН-БАР ВИРУС АСОЦИИРАНАТА ИНФЕКЦИОЗНА МОНОНУКЛЕОЗА

Цветелина Костадинова¹, Габриела Цанкова²

¹УНС „Медицински лаборант“, Медицински колеж – Варна,
Медицински университет – Варна

²Катедра по предклинични и клинични науки, Факултет по фармация,
Медицински университет – Варна

PATHOGENESIS OF EPSTEIN-BARR VIRUS ASSOCIATED INFECTIOUS MONONUCLEOSIS

Tsvetelina Kostadinova¹, Gabriela Tsankova²

¹TRS Medical Laboratory Assistant, Medical College, Medical University of Varna

²Department of Preclinical and Clinical Sciences, Faculty of Pharmacy,
Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Инфекциозната мононуклеоза (ИМ) е клиничен синдром, който най-често се свързва с първична инфекция с вируса на Епщайн и Бар. Открит е през 1964 г. от Майкъл Антъни Епщайн и Ивон Бар с помощта на електронна микроскопия в клетъчна линия от биопсичен материал от лимфом (Лимфом на Бъркит) на дете от Африка. Това е първият описан онкогенен вирус при хората. Понастоящем в международната класификация на вирусите той се води човешки гамахерпесен вирус 4 (Human gammaherpesvirus 4), четвъртият по ред на откриване представител на това семейство. EBV е широко разпространен и над 90% от възрастното население е инфектирано с него. Заразяването става най-вече с орфарингеалните секрети и затова в литературата ИМ се означава още като болест на целувката. Първоначално вирусът се реплицира в епитела на фаринкса и след това инфектира В-лимфоцитите на подлежащата лимфоидна тъкан. Чрез циркулиращите лимфоцити инфекцията се генерализира. EBV остава в латентно състояние в В-лимфоцитната популация и тези клетки са резервоар на вируса през целия живот. Инкубационният период на заболяването е 4-6 седмици и протича с триадата – треска със силна отпадналост, лимфаденопатия и фарингит. По време на втора-трета седмица от заболяването се установяват левкоцитоза с лимфоцитоза, с преобладаване на атипични лимфоцити. За серологич-

ABSTRACT

Infectious mononucleosis (IM) is a clinical syndrome that is most commonly associated with primary Epstein – Barr virus (EBV) infection. It was discovered in 1964 by electron microscopy of cells cultured from Burkitt's lymphoma tissue by Michael Anthony Epstein and Yvonne Barr in a child from Africa. This is the first human oncogenic virus described. At present, in the international classification of viruses it is Human gammaherpesvirus 4, the fourth in order of discovery representative of this family. EBV is widespread and over 90% of the adult population in the world is infected with it. The infection is transmitted mostly by oropharyngeal secretions and because of this in the literature, IM is also referred to as the "Kissing Disease". Initially, the virus replicates in the pharynx epithelium and then infects the lymphocytes of the underlying lymphoid tissue. Infection is spread in the whole body by circulating lymphocytes. EBV remains dormant in the B-lymphocyte population and these cells are a reservoir of the virus throughout life. The incubation period is 4-6 weeks and disease occurs with the classical triad - a fever with severe fatigue, lymphadenopathy and pharyngitis. Leukocytosis with lymphocytosis, predominantly with atypical lymphocytes, are detected during the second or third week of the disease. For serological diagnosis, antibodies against viral antigens such as anti-VCA Ig M and Ig G are positive, and antibodies to EBNA1 (EB nuclear antigen) are not seen in the acute phase of EBV infection. The connection between IM and Hodgkin's lymphomas makes IM a so-

на диагноза се търсят антитела срещу вирусните антигени, като анти-VCA IgM и IgG, които са положителни, а антителата срещу EBNA1 (EB nuclear antigen) липсват през острата фаза на инфекцията. Връзката на ИМ с Ходжкинови лимфоми я прави социално значимо заболяване и изисква точно поставяне на диагнозата, подкрепено от съответните лабораторни изследвания.

Ключови думи: EBV, инфекциозна мононуклеоза, Human gammaherpesvirus 4, EBV инфекция

ВЪВЕДЕНИЕ

Инфекциозната мононуклеоза (ИМ) е клиничен синдром, който в 90 % се свързва с първична инфекция с вируса на Епщайн и Бар (EBV). EBV принадлежи към семейството на херпесните вируси. Открит е през 1964 г. от Майкъл Антъни Епщайн и Ивон Бар с помощта на електронна микроскопия в клетъчна линия от биопсичен материал от лимфом (Лимфом на Бъркит) на дете от Африка. Това е първият описан онкогенен вирус при хората. Понастоящем в международната класификация на вирусите той се води човешки гамахерпесен вирус 4 (Human gammaherpesvirus 4), четвъртият по ред на откриване представител на това семейство (6,11).

ЦЕЛ

Целта на настоящия кратък литературен обзор е да се посочат основните характеристики на Епщайн-Бар вирус асоциираната инфекциозна мононуклеоза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проведено е проучване на бази данни с медицинска литература PubMed с ключови думи: EBV, Infectious Mononucleosis, Human gammaherpesvirus 4, EBV инфекция.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

ИМ е описана през XIX в. почти едновременно от Филатов и от Пфайфер, като първият я нарича „идиопатично възпаление на шийните жлези“, а вторият „жлезна треска“. По-късно Sprunt и Evans дават названието ИМ. През 1968 г. Гертруд и Вернер Хенле първи правят връзка между новооткрития от Епщайн и Бар вирус и ИМ. Лабораторен техник, който е извършвал опити с ви-

cially significant illness and requires accurate diagnosis supported by appropriate laboratory studies.

Keywords: EBV, infectious mononucleosis, Human gammaherpesvirus 4, EBV infection

руса, е заболял с увеличаване на лимфните възли и при сравняване на серумните проби, събрани преди и след началото на заболяването, във втората установяват специфични антитела (6,11).

Патогенеза

След заразяване вирусът остава в латентно състояние в В-клетките и при определени условия може да реактивира, а в някои случаи да доведе до лимфопролиферативни усложнения (след костномозъчна и органна трансплантация) или развитие на малигнени заболявания от лимфоиден и епителен произход (2).

Инфекциозната мононуклеоза е „гражданска война“ между EBV инфектирани В-клетки и протективните Т-лимфоцити. Данните показват, че клетъчният имунен отговор може да ограничи първичната EBV инфекция и да контролира хроничната инфекция, но също така активирането, пролиферацията на Т-клетките и отделените от тях цитокини може да доведе до развитието на типичните за инфекциозната мононуклеоза симптоми: подуване на лимфни възли, хепато- и спленомегалия, поява на атипични моноцити в периферната кръв (Downex cells) (12). Всъщност клетъчните симптоми са причинени от цитокините, отделени от активираните клетки, отколкото от вирусната инфекция. Инфекциозната мононуклеоза варира от леки до тежки форми на заболяването. Тежестта на заболяването е свързана с количеството на циркулиращите В-клетки, размерът на CD 8⁺ Т-клетъчен отговор и броя на NK клетки в кръвта. Значението на имунната система може да се установи, ако се наблюдава ходът на инфекцията при индивиди с потисната и нормална имунна система. Така например при лица с тежък имунен дефицит, когато е налице неефективен Т-клетъчен отговор, може да се развие фулминантна мононуклеоза или В-клетъчно злокачествено заболяване. Ин-

дивидите с интактна имунна система могат да контролират пролиферацията на EBV инфектирани лимфоцити и епителни клетки и така да се предотврати развитието на лимфопролиферативни заболявания (1). Наблюдават се различия в имунния отговор при острата и латентна фаза на инфекцията. При острата инфекция преобладава литичната репликация на вируса. EBV ДНК има линейна структура и повече от 100 гена могат да се транскрибират. При латентна инфекция вирусният геном съществува като циркулярен плазмид и има ограничена генна експресия, което помага на вируса да избегне имунния отговор на организма.

Епидемиология

EBV е широко разпространен и над 90% от възрастното население е инфектирано с него. Заразяването става най-вече с орофарингеалните секрети и затова в литературата ИМ се означава още като болест на целувката. Установено е, че ИМ се проявява в повече от 50% от случаите (в различни проучвания диапазона е от 26% до 74%), когато първичната EBV инфекция е в периода на юношеството и след него. В детска възраст по-често протича асимптомно (3). По наши непубликувани данни за Североизточна България за 6-годишен период с анализиране на 746 случая с клиника на ИМ установихме 43.2% положителни за anti-VCA IgM самостоятелно или в комбинация с anti VCA IgG. Най-висок относителен дял на лабораторно потвърдените случаи регистрирахме във възрастова група 16-20 г. – 62.2%, следвана от възрастова група 11-15 г. – 56.0% (95% CI:44.1% - 67.5%, n=42). Защо EBV причинява ИМ в юношеска възраст не е много ясно. Вероятно се дължи на необходимостта от по-голяма доза инфекциозен вирус, което се случва при сексуално активните млади хора. В подкрепа на това са случаите на мононуклеозен синдром, подобен на класическа ИМ, след кръвопреливане от серопозитивен донор в инкубационен период на серонегативен пациент. Освен това високите нива на вирусен товар корелират с повишени нива на активирани Т-клетки. Предложена е хипотеза за ролята на SAP (SLAM-associated protein), който контролира активирането на Т-клетките и неговата експресия се различава между децата и младите хора. Високите нива на SAP експресия в ранна детска възраст може да упражняват по-строг контрол върху Т-клетъчната активация и по този начин дават възможност за субклинична сероконверсия (15). Ключова характеристика на ИМ е наличието на огромен брой CD8+ CTLs, които целят да

контролират пролиферацията на EBV-инфектираните В-лимфоцити в тонзилите (16). По време на острата фаза един на всеки 100 В-лимфоцита в периферната кръв е инфектиран с EBV, а след оздравяване 1-50 на 1 милион (2). Много от симптомите са причинени от прекомерната секреция на провъзпалителни цитокини като IFN- γ и TNF- α , произведени след лизиране на EBV-инфектираните клетки (11,15,16).

В допълнение мононуклеозен синдром се причинява и от други вируси – HCMV, HHV-6, аденовируси, HIV и др. (2).

Клинична картина на ИМ

Инкубационният период на заболяването е 4-6 седмици и протича с триадата – треска със силна отпадналост, лимфаденопатия и фарингит (2). Увеличават се най-често шийните лимфни възли, които са болезнени и подвижни. Тонзилите са с белезникав налеп. На границата между мекото и твърдото небце в 70-90% от случаите има хеморагичен енантем (9). При лечение с ампицилин в 30% до 70-80% от случаите се появява обрив. Може да се наблюдава генерализирана лимфаденопатия, хепато- и спленомегалия, синдром на фарингеална обструкция и др. Основните симптоми при имунокомпетентните лица преминават в рамките на няколко седмици, но неразположението и умората може да се запазят в продължение на месеци. Като усложнения на ИМ могат да бъдат хемолитична анемия, тромбоцитопения, перикардити, миокардити, хепатити, менингоенцефалити, неврит на п. facialis, синдром на Guillain-Barre (11). Така наречената „фулминантна ИМ“, резултат от развитие на хемофагоцитна лимфохистиоцитоза, е рядка, но с висока смъртност. По литературни данни е с честота един случай на 800 000 годишно. Заболяването най-често се наблюдава при японски и китайски популации и протича с повишена температура, лимфаденопатия, хепатоспленомегалия, хемофагоцитоза и тенденция към панцитопения (7).

ИМ е описана и при хронично инфектирани индивиди, лекувани със CD3 моноклонално антитяло. При 75% от лекуваните се описват симптоми на клинична ИМ, което се дължи на развитието на CD8+Т клетъчен отговор и специфичен антитяло отговор срещу EBV антигени от литичния цикъл. След спиране на терапията в рамките на 5-10 седмици настъпва нормализиране на нивата на вирусния товар. Този модел е различен от развитие на реактивация на вируса при имуносупресирани индивиди (8).

Някои автори съобщават, че лицата, преболели ИМ, имат приблизително три пъти по-висок риск от развитие на Ходжкинов лимфом. Рискът е най-висок през първите 3 години, но интервалът може да бъде от 6 месеца до 20 години. Въпреки това все още не е ясно дали рано придобитата първичната инфекция е по-висок рисков фактор или инфекцията с клинична проява (10).

Клинико-лабораторни показатели

От клинико-лабораторните показатели при ИМ се установяват левкоцитоза с лимфоцитоза, с преобладаване на големи лимфоцити, съответстващи на цитотоксичните CD8+, увеличаване на чернодробните ензими и умерена тромбоцитопения. Важна е серологичната диагностика, за която най-голямо значение има установяване на антитела срещу вирусните антигени. Най-често в практиката се търсят анти-VCA IgM и IgG, които са положителни, но са възможни вариации в имунния отговор към вирусния капсиден антиген (VCA). В този период anti-EBNA1 (EB nuclear antigen) липсват и включването им като допълнителен маркер може да даде по-точна лабораторна интерпретация. Същата роля може да има и тестът за авидност на анти-VCA IgG (9). Разпространените тестове за установяване на хетерофилни антитела (тест на Paul и Bunnell) са лесни за употреба и бързи, но имат няколко ограничения, които трябва да се съобразяват при интерпретиране на резултатите. Първо, те са неспецифични и могат да се открият и при други състояния, тъй като вероятно се дължат на поликлонално активиране и не са насочени срещу вирусните антигени (5). Второ, трябва да се вземе предвид времето на вземане на пробата. Хетерофилните антитела се откриват една седмица след появата на симптомите (в около 50% от случаите), с пик 2-5 седмици. След това количеството им намалява бързо, като в някои случаи могат да се задържат 6-12 месеца (14). Трето, имат ниска специфичност при малки деца под 5 години. По литературни данни около 50% от децата на възраст 2-5 години позитивират в хода на инфекцията и само 10%-30% - под 2 години. Четвърто, доказано е, че в около 5% от възрастните могат да дават фалшиво позитивен и в 10% - 20% - фалшиво отрицателен резултат (4,13).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Серологичната диагноза на ИМ трябва да се основава на използване на специфични тестове за доказване на антитела срещу вирусните антигени. Използването само на anti-VCA IgM

и IgG не е достатъчно за определяне стадия на инфекцията.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стайс, ДП. Обща и клинична имунология, под ред. на Хр. Тасков, превод на 8-о издание; София: НЦЗПБ;1997.
2. Cohen, J. Epstein-Barr virus infection. N Engl J Med. 2000; 343(7):481-492.
3. Crawford, DH, Mcsween, KF, Higgins, CD, Thomas R, McAulay K, Williams H, et al. A cohort study among university students: identification of risk factors for Epstein-Barr virus seroconversion and infectious mononucleosis. Clin Infect Dis. 2006;43:276-82.
4. De Paschale M1, Clerici P. Serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection: Problems and solutions. World J Virol. 2012; Feb 12;1(1):31-43. doi: 10.5501/wjv.v1.i1.31.
5. Evans AS, Niederman JC, Cenabre LC, West B, Richards VA., A Prospective Evaluation of Heterophile and Epstein-Barr Virus-Specific IgM Antibody Tests in Clinical and Subclinical Infectious Mononucleosis: Specificity and Sensitivity of the Tests and Persistence of Antibody J Infect Dis, 1975; Nov;132(5):546-54.
6. Henle G, Henle W, Diehl V, (Relation of Burkitt's tumor-associated herpes-type virus to infectious mononucleosis. Proc. Natl Acad. Sci. 1968;USA, 59(1):94-101.
7. Ishii E, Ohga S, Imashuku S, Yasukawa M, Tsuda H, Miura I et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. Int J Hematol.2007;86(1):58-65.
8. Keymeulen, B., Vandemeulebroucke, E., Ziegler, A.G., et al. Insulin needs after CD3-antibody therapy in new-onset type 1 diabetes. N Engl J Med. 2005;352:2598-608.
9. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. N Engl J Med., 2010;362(21):1993-2000.
10. Nicholas J, Jeang KT, Wu TC. Human Cancer Viruses. Principles of Transformation and Pathogenesis. Transl Res Biomed. Basel, Karger.2008; vol 1:137-149.
11. Odumade OA, Hogquist KA, Balfour HH. Progress and Problems in Understanding

- and Managing Primary Epstein-Barr Virus Infections. Clinical Microbiology Reviews. 2011;24(1):193-209.
12. Rickinson AB, Long HM, Palendire U, Munz C, Islop AD. Cellular immune controls over Epstein – Barr virus infection: new lessons from the clinic and the laboratory. Trend in immunology.2014; 35(4): 159-169.
 13. Sumaya CV, Ench Y. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis in children. I. Clinical and general laboratory findings. Pediatrics. 1985; Jun;75(6):1003-10.
 14. Svahn, A., M Magnusson, L Jägdahl, L Schloss, G Kahlmeter, A Linde Evaluation of three commercial enzyme-linked immunosorbent assays and two latex agglutination assays for diagnosis of primary Epstein-Barr virus infection. Journal of Clinical Microbiology Nov 1997;35 (11): 2728-2732.
 15. Williams H, Macsween K, McAulay K,Higgins C, Harrison N, Swerdlow A, et al. Analysis of Immune Activation and Clinical Events in Acute Infectious Mononucleosis. J Infect Dis. 2004; 190 (1): 53-62.
 16. Williams H, Crawford DH. Epstein-Barr virus: the impact of scientific advances on clinical practice. Blood. 2006; 107:862-9.

*Адрес за кореспонденция:
Цветелина Костадинова
УНС „Медицински лаборант“
Медицински университет – Варна
ул. „Цар Освободител“ 84
Варна 9000
e-mail: ckostadinova@abv.bg*